

COMPOSITION FOR THE SELECTIVE RELEASE OF AN ACTIVE INGREDIENT

Publication number: JP10504300 (T)

Publication date: 1998-04-28

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:


- **international:** A61K9/00; A61K9/22; A61K9/50; A61K9/00; A61K9/22; A61K9/50; (IPC1-7): A61K9/22


- **European:** A61K9/00L4; A61K9/50K2


Application number: JP19950507074T 19950811


Priority number(s): WO1995FR01079 19950811; FR19940009963 19940811


Also published as:

 WO9604893 (A1)

 US5824341 (A)

 PL318586 (A1)

 NZ290848 (A)

 NO970610 (A)

more >>

Abstract not available for JP 10504300 (T)

Abstract of corresponding document: WO 9604893 (A1)

The present invention discloses a composition comprising, in that order, (a) a core of a material swelling in water; (b) a resilient, water insoluble, water permeable layer; (c) a layer containing one or more active ingredients; and (d) a layer of a material that becomes water permeable in a predetermined aqueous medium, capable of rupturing upon the expansion of the core. Also disclosed is the use of said composition as a drug.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-504300

(43) 公表日 平成10年(1998) 4月28日

(51) Int.Cl.⁸

A 6 1 K 9/22

識別記号

F I

A 6 1 K 9/22

C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平8-507074
(86) (22) 出願日 平成7年(1995) 8月11日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 2月12日
(86) 国際出願番号 PCT/FR 95/01079
(87) 国際公開番号 WO 96/04893
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 2月22日
(31) 優先権主張番号 94/09963
(32) 優先日 1994年8月11日
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 ファルマ パス
フランス、イルキルシュ グラフェンスタ
ーデン F-67400、リュウ トビア ス
ティメール
(72) 発明者 セス パワン
フランス、ストラスブール F-67000、
リュウ ドゥ ロベピンヌ、2
(72) 発明者 スタム アンドレ
フランス、グリエシェイム F-67870、
リュウ デ オリーヴス、33a
(74) 代理人 弁理士 塩澤 寿夫 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有効成分の選択的放出を行う組成物

(57) 【要約】

本発明は、(a)水膨潤性材料からなるコア(1)；(b)水を透過させるが、水に不溶の弾性材料からなる層(2)；(c)少なくとも1種類の有効成分を含む層(3)；(d)予め決められた水性媒体中で水透過性となる材料からなり、前記コア(1)の膨張作用の下で破裂し得る層(4)；を順に含む組成物を開示する。また、薬剤としての該組成物の使用を開示する。

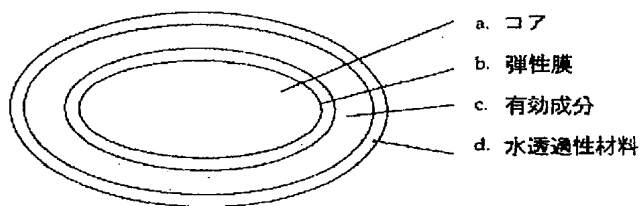


図 1

【特許請求の範囲】

1. (a) 水膨潤性材料からなるコア(1) ;
(b) 水を透過させるが、水に不溶の弾性材料からなる層(2) ;
(c) 少なくとも1種類の有効成分を含む層(3) ;
(d) 予め決められた水性媒体中で水透過性となる材料からなる層(4)であって、前記コア(1)の膨張作用の下で破裂し得る層 ;
を順に含む組成物。
2. 前記コア(1)が、50~700%、好ましくは100~500%、より好ましくは150~300%の体積膨張率を示す請求の範囲第1項記載の組成物。
3. 前記の種々の構成要素(1)~(4)の組成物の総重量に対する重量比が、下記のとおりである請求の範囲1または2項記載の組成物 :
 - (1) を、30~90重量%、好ましくは50~70重量%、より好ましくは約60重量% ;
 - (2) を、1~6重量%、好ましくは2~4重量%、より好ましくは約3重量% ;
 - (3) を、1~60重量%、好ましくは10~50重量%、より好ましくは約30重量% ;
 - (4) を、3~15重量%、好ましくは5~9重量%、より好ましくは約7重量%。
4. 予め決められた水性媒体中で水透過性となる前記層(4)の材料が、溶解度がpHに依存する水溶性ポリマー材料であり、該材料が、pH=6.0とpH=8.0の間に含まれるpH値から始まる溶解性を有する請求の範囲第1項~3項のいずれか1項に記載の組成物。
5. 前記層(4)のポリマー材料が、pH値6.8で始まる溶解性を示すポリマー材料を含む請求の範囲第4項記載の組成物。
6. 前記層(4)の材料が、胃で抵抗性であり、腸で可溶性の材料である請求の範囲第1項~5項のいずれか1項に記載の組成物。
7. 前記有効成分が、プレドニソロンまたは薬理学的に許容性のその誘導体である請求の範囲第1項~6項のいずれか1項に記載の組成物。

8. 前記層(3)が、1～500mgの有効成分、好ましくは5～100mgの有効成分を

含む請求の範囲第1項～7項のいずれか1項に記載の組成物。

9. 薬剤として使用するための請求の範囲第1項～8項のいずれか1項に記載の組成物。

10. 結腸の疾病を治療するための薬剤として使用される請求の範囲第9項に記載の組成物。

11. 下記の工程を含む請求の範囲第1項～8項のいずれか1項に記載の組成物の製造方法：

- (i) 粉末形態の混合物から出発して圧縮されたコア(1)を提供する；
- (ii) 前記コア(1)を層(2)でコーティングする；
- (iii) 前記層(2)を、少なくとも1種類の有効成分を含む層(3)でコーティングする；そして
- (iv) 前記層(3)に層(4)をコーティングする。

【発明の詳細な説明】

有効成分の選択的放出を行う組成物

本発明は、有効成分の一定の部位での選択的放出を確実に行う組成物を提供し、特に、標的器官で得られるべき有効成分の選択的放出を可能にする医薬組成物に関する。本発明は、より詳しくは、経口投与用の医薬組成物であって、有効成分を結腸で選択的に放出するものに関する。

有効成分の制御された放出を得ることを目的として、多くの医薬組成物が開発されてきた。これらの組成物の大多数は、標的器官での又は標的器官以外での、薬物の遅延した放出又は持続した放出の原理を基礎とするものである。

EP-A-0, 250, 374は、コーティングされた微量投与単位(minidosing units)を開示する。そのコアは、有効成分と、浸透圧により水中で膨潤するポリマーとの混合物を圧縮することにより得られ、コアを包むポリマーコーティングで薬物の放出を制御するものである。

EP-A-0, 077, 956は、実質的にセルロース及び腸溶ポリマー材料からなるコーティングに包まれ、所望により水膨潤性ポリマーをコア内に混入した、コア材料として有効化合物を含有する腸溶マイクロカプセルを開示する。

GB-A-2, 202, 143は、微結晶性セルロース及び少なくとも1種類のセルロース誘導体からなる基材に分散させた水不溶性の薬物を含む医薬組成物を開示する。そのような組成物により、少なくとも8時間にわたる有効成分の持続的放出が得られる。これらの組成物は、胃内でよりは腸管内で薬物が放出されるように、腸溶コーティングで被覆することができる。

これらの文献に記載された投与単位は、正確な器官における有効成分の迅速な放出を可能にするものではない。放出速度は、それを包むまたはトラップする(trapping)基材への拡散速度により制限され、その結果として、投与された投与単位の全量は標的器官で放出されない可能性が生じる。事実、胃腸管について考慮すると、移動時間は、個々人により広範囲に異なり、胃腸システムを占める条件、特にpHも広い範囲で異なる。

有効成分の標的器官（例えば結腸）での選択的放出を行う組成物を得る観点から行われた研究は、今までのところ、結腸内に存在する細菌により分解されるポ

リマーで被覆された経口投与用錠剤の使用、または腸溶コーティングで被覆された経口投与用の錠剤の周辺に集中している。

第一のアプローチにおいては、プロドラッグの概念が使用される。即ち、有効成分が、例えば、グルコシド型のポリマーに結合されている、有効成分の前駆体を使用される (Friend, Phillips et Torzen, F. Controlled Rel., 15, 47-54, (1991))。このアプローチの主な問題は、薬物自体が化学的に修飾されること、及び有効成分の放出が、その場の細菌の加水分解に左右されることである。

第二のアプローチにおいては、溶解性がpHに依存し、胃のpHより高いpHで溶けるポリマーからなるコーティングが使用される。この生成物は、周囲の媒体のpHが一定の数値以上になるまで溶解することができない。

このタイプのコーティングを有する錠剤を使用しても満足な結果が得られず、有効成分の目的とする放出を得ることはできない。事実、胃腸管のpH分析を行うと、腸の末端部のpHは6.8と7.2の間で変化し、その後上行結腸内で4.5～6の値になることがわかる。従って、医薬組成物が、7以上のpHでポリマーコーティングが溶解するように設計されている場合、ポリマーは、腸内で溶解し、この段階で有効成分が放出される。しかしながら、pHは、個々人により大きく変化する。このため、pHがかなり低い値に有る場合、腸溶コーティングはそのまま残り、有効成分が放出されないことになる。

従って、標的器官で、またはそこに到達する前に、選択的に破壊されるコーティングの使用のみに基づく有効成分の放出の調節は、その器官における薬物の目的とする放出を確実に行之得るものではないことが明らかである。

従って、与えられた部位で有効成分を選択的に放出する組成物、特に標的器官で有効成分を選択的に放出する医薬組成物に対する要望が存在する。

本発明は、既にある医薬組成物の欠点、即ち非選択的かつ延長された放出を克服するものであり、一定の部位での有効成分の選択的放出を確実に行之得る組成物、特に、標的器官、特に結腸における有効成分の選択的放出を提供し得る医薬組成物を提供するものである。

従って、本発明は、

(a) 水膨潤性材料からなるコア(1)；

- (b) 水を透過させるが、水に不溶の弾性材料からなる層(2)；
 - (c) 少なくとも1種類の有効成分を含む層(3)；
 - (d) 予め決められた水性媒体中で水透過性となる材料からなる層(4)であって、前記コア(1)の膨張作用の下で破裂し得る層；
- をこの順に含む組成物を提供する。

この組成物は、標的器官における有効成分の選択的放出を確実に行う医薬組成物、特に経口投与用のものを得ることを可能にする。

層(4)の材料は、適当な水性の周囲媒体の存在下、水透過性であるか、または水透過性となり；水が組成物中に浸透し、コア(1)に到達する。コア(1)は、弾性材料(2)により調節された速度で膨潤し、その結果、外側の層に一定の圧力を加える。一定時間経過後、この圧力は層(4)を破裂させ、有効成分(3)の層を周囲の媒体に接触させ、これにより全有効成分の迅速な放出を行う。水を透過させるが、実質的に水不溶性の層(2)が存在するため、有効成分はコア内には移行し得ない。これにより、持続性放出または遅延した投与形態のその場での形成を避け得る。かくして、従来技術の欠点を回避し得る。

本発明の好ましい実施態様において、コア(1)は、50～700%、好ましくは100～500%、より好ましくは150～300%の体積膨張率を示す。

この組成物のさらに好ましい特徴によると、組成物の総重量に対する種々の構成要素(1)～(4)の重量比は、下記のとおりである：

- (1) を、30～90重量%、好ましくは50～70重量%、より好ましくは約60重量%；
- (2) を、1～6重量%、好ましくは2～4重量%、より好ましくは約3重量%；
- (3) を、1～60重量%、好ましくは10～50重量%、より好ましくは約30重量%；
- (4) を、3～15重量%、好ましくは5～9重量%、より好ましくは約7重量%。

本発明の組成物のさらに好ましい特徴によると、予め決められた水性媒体中で、水透過性となる前記層(4)の材料は、溶解度がpHに依存する水溶性ポリマー材

料であり、該材料は、pH=6.0とpH=8.0の間に含まれるpH値から始まる溶解性を有す

る。

この特徴の別の実施態様によると、層(4)のポリマー材料は、pH値6.8で始まる溶解性を示すポリマー材料を含む。

本発明の組成物のさらに好ましい特徴によると、層(4)の材料は、胃で抵抗性であり、腸で可溶性の材料である。

本発明の組成物のさらに好ましい特徴によると、有効成分は、プレドニソロンまたは薬理学的に許容性のその誘導体である。

本発明の組成物のさらに好ましい特徴によると、層(3)は、1～500mgの有効成分、好ましくは5～100mgの有効成分を含む。

本発明はさらに、薬剤として使用するためのこの組成物に関する。

さらに好ましい性質によると、薬剤としての使用は、結腸の疾病を治療するための薬剤としての使用である。

本発明はさらに、下記の工程を含む本発明による組成物の製造方法を提供する

：

- (i) 粉末形態の混合物から出発して圧縮されたコア(1)を提供する；
- (ii) 前記コア(1)を層(2)でコーティングする；
- (iii) 前記層(2)を、少なくとも1種類の有効成分を含む層(3)でコーティングする；そして
- (iv) 前記層(3)に層(4)をコーティングする。

適当な分野で知られている任意の方法を、圧縮、コーティング、カプセル製造、錠剤製造その他の工程に用い得る。これらの層の成分は、慣用の形態、例えば粉末状、適当な溶媒に溶解した状態等で提供され得る。

本発明による組成物は、慣用の形態、例えばカプセル剤、ゼラチンカプセル剤、錠剤等で提供される。この組成物は、特に、経口投与に適する。投与すべき有効成分の投与単位は、有効成分の効能により、単一錠剤(a single tablet)、カプセル剤またはゼラチンカプセル剤、または単一または複数の投与で投与され得

る微量投与単位の形態で投与される。そのような微量投与単位は、本発明の実施に有利である。

本発明を、図1、図2を参照してさらに詳細に説明する。

図1は、本発明による組成物の断面図である。

図2は、本発明による組成物の放出分析結果を示す。

ここで、図1を参照すると、コア及び（複数の）層は、各々参照番号(1)～(4)により示されている。

コア(1)は、水の存在下で膨潤するが、水不溶性の材料、好ましくは中性ポリマー材料を含む。

慣用的に使用されている任意の公知の生体適合性及び／または生分解性ポリマー材料を、本発明による組成物に混入し得る。これらの例は：種々の分子量を有するメチルセルロース、ポリビニルアルコール、アクリルポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び一般的に言えば、水または水性流体と接触して膨潤することができる天然または合成のポリマー、並びにそれらから誘導されるコポリマー及びそれらから誘導される混合物である。

このコアは、所望により、この分野で慣用的に使用されている任意の賦形剤を含み得る。

コア上に設けられる層(2)は、有効成分がコアに移行するのを妨げる障壁となり、且つコアの膨張速度を制御する。この層は、媒体中に存在する水をコアに到達させる、弾性で且つ水不溶性の材料、好ましくはポリマー材料からなる。この材料は、例えば多孔質であり得る。上記の性質を有する全ての材料、ポリマー、それから誘導されるコポリマー及び混合物を使用し得る。ポリマー(2)は、下記のように定義される弾性を有する：37℃で水と接触すると、周辺フィルムの破壊なしに容積が少なくとも2倍になる。そのような化合物の例は：エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースとヒドロキシプロ

ピルメチルセルロース、Eudragit®NE30D 等である。

また、少なくとも1種類の親水性ポリマー材料及び可塑剤を含む組成物により、極めて高い弾性を有する層を得られることが見出された。

層(3)は、少なくとも1種類の有効成分を、単独でまたは製剤分野で又は他の分野で有効成分の最終使用の効能に応じて慣用的に使用される賦形剤と混合して含む。有効成分は、殺生物剤、殺ダニ剤、殺虫剤、殺菌剤、防カビ剤、薬物等であり得、好ましくは薬理学的に活性な化合物である。活性を有する任意の水溶性

または水不溶性化合物を使用し得る。

層(3)は、副層、例えば異なる有効成分を有するものを含んでいてもよく、所望により副層は適当な材料で隔てられている。

以下、簡便さと単純さを期して、薬理学的活性を有する有効成分から得られる医薬組成物について言及する。

層(4)は、水透過性になり、コアの膨張の効果で破裂しうる材料からなる。「予め決められた水性媒体中で水透過性になる」の表現は、水を透過させるか、この決められた媒体に晒された後は水を通過させ得る材料を意味する。「水性媒体」の表現は、ここではこの語の慣用の意味で用いられている。例えば、該材料は、該媒体における溶解性の効果の下で、または該媒体中で有力な条件の下で破壊された結果として、多孔質になり得る。該材料は、水が、層(4)、(3)及び(2)を通過した後、コア(1)の膨潤を引き起こすと、コア(1)の膨張の効果の下で破裂し得る。

この層(4)は、放出が起こるべき部位の上流またはその部位に特異的に存在する要素により破壊または溶解し得る材料、好ましくはポリマー材料からなり得る。例えば、この材料は、与えられたpHの作用の下で破壊または溶解される腸溶ポリマーに相当し得る。または、酵素、例えばエステラーゼのような膵臓または腸の酵素により特異的に破壊するポリマーに相当し得る。

製剤分野で慣用的に使用されている任意のコーティング、好ましくは腸溶コーティングが、本発明の構成において使用され得る。適する化合物の例は：

Eudragit®のようなアクリルポリマーと、フタル酸ジブチル、クエン酸トリエチ

ル等のような可塑剤との組み合わせである。

コア(1)及び層(2)ないし(4)は、所望により当該分野で知られている適当な添

加剤、例えば安定剤、酸化防止剤、着色剤、可塑剤、潤滑剤、防腐剤、調味剤、圧縮剤等を含含有していてもよい。さらに、追加の層、例えば、香り及び/または色を与える、及び/または薬物としての許容性を改良する、及び/またはマーキングを行う外層を設けてもよい。

上記で示したように、メカニズムは下記の通りである：とりまくだ当な水性媒体の存在下で、層(4)の材料が水を透過させる。コア(1)が、水の存在下、ポリ

マーコーティング(2)により制御された速度で膨潤し、外層に一定の圧力をかける。一定時間後、この圧力により層(4)が破裂し、有効成分の層(3)を周囲媒体に接触させ、有効成分全量を迅速に放出させる。水を透過させるが、実質的に水不溶性の層(2)によって、有効成分は有効成分を含含有するコア内には移行できない。

本発明の組成物は、二重の制御により、言い換えれば弾性層(2)によるコア(1)の膨張の制御と層(4)の破壊の場所の制御により、一定の部位、例えば、そして好ましくは標的器官（この組成物が好ましくは医薬組成物である場合である）で得られるべき、有効成分(3)の選択的且つ迅速な放出を提供する。

層(1)、(2)、(3)、(4)の組成は、要求されるコア(1)の膨張速度の関数として変更される。特に注目されるのは、好ましくはポリマーである材料(2)、(4)の親水性が高い程、水の透過速度が速くなり、コアの膨潤も速くなることである。さらに、有効成分の放出速度は、コアの構成成分の性質により制御することができ、いずれにせよ著しい膨張が得られる。

例えば、結腸レベルで有効成分を放出する医薬組成物が望まれる場合、層(4)は、溶解性がpHに依存する腸溶コーティング（即ち、胃では抵抗性で腸で溶解性のもの）であり得る。そのような場合、（ポリマー）材料(4)が溶解する値以上のpHを有する周囲媒体の存在下に医薬システムがある場合に、層(4)は溶解し始め、胃腸の液体を組成物に浸透させる孔が形成される。胃腸の液体の浸透が起これると、コアが膨張する。コアの膨張速度は、コーティング(4)が結腸レベルでのみ破裂するように調節される必要がある。

下記の実施例により本発明を説明するが、これは本発明の範囲を限定するもの

ではない。

実施例 1 :

慣用の方法を用いて、下記の特性を有する錠剤を製造した。

コア(1)の組成

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	26.00 mg
微結晶性セルロース	52.00 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	35.00 mg

(置換率が低いもの L-HPC®)

コロイドシリカ	1.50 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.50 mg

層(2)の組成

エチルセルロース	3.00 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.50 mg
フタル酸ジブチル	1.50 mg

層(3)の組成

プレドニゾンメタスルホベンゾエート	31.43 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20.00 mg

層(4)の組成

Eudragit® S100	14.00 mg
フタル酸ジブチル	3.50 mg

実施例 2 :

慣用の方法を用いて、下記の特性を有する錠剤を製造した。

コア(1)の組成

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	26.00 mg
微結晶性セルロース	52.00 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	35.00 mg

(置換率が低いもの L-HPC®)

コロイドシリカ	1.50 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.50 mg

層(2)の組成

エチルセルロース	3.00 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.50 mg
クエン酸トリエチル	1.50 mg

層(3)の組成

プレドニゾンメタスルホベンゾエート	31.43 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20.00 mg

層(4)の組成

Eudragit® S100	10.00 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.00 mg
クエン酸トリエチル	3.50 mg

実施例 3 :

慣用の方法を用いて、下記の特性を有する錠剤を製造した。

コア(1)の組成

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	26.00 mg
微結晶性セルロース	52.00 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	35.00 mg

(置換率が低いもの L-HPC®)

コロイドシリカ	1.50 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.50 mg

層(2)の組成

Eudragit® NE30D	5.00 mg
-----------------	---------

層(3)の組成

プレドニゾンメタスルホベンゾエート	31.43 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20.00 mg

層(4)の組成

Eudragit® S100	10.00 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.00 mg
クエン酸トリエチル	3.50 mg

実施例 4 :

慣用の方法を用いて、下記の特性を有する錠剤を製造した。

コア(1)の組成

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	26.00 mg
微結晶性セルロース	52.00 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	35.00 mg

(置換率が低いもの L-HPC®)

コロイドシリカ	1.50 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.50 mg

層(2)の組成

Eudragit® NE30D	5.00 mg
-----------------	---------

層(3)の組成

プレドニゾロンメタスルホベンゾエート	31.43 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20.00 mg

層(4)の組成

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.00 mg
フタル酸ジブチル	3.50 mg

実施例 5 :

薬物のin-vivoでの試験を、6人の健康な志願者(男3人、女3人)について行った。有効成分をセルロース誘導体に置き換えた実施例1の組成物から出発して、2mgのSm 153アイソトープリッチの酸化サマリウムを含有するプラシーボの錠剤を製造した。これらの錠剤を患者に投与した。慣用のシンチグラム技術を用いて、錠剤の解剖学的位置と崩壊時間を測定した。

軽い朝食の後、各被験者は、錠剤1個を200mlの水で服用した。結果を周期的に記録した。その後、各被験者は軽い昼食を取り、記録を続けた。結果を図2に

示す。この図は、結腸への到達時間と、錠剤の最初の崩壊が起きる時間を示し、明らかに結腸レベルで放射性標識プラシーボが崩壊することを示し、このことは、有効成分が結腸レベルで選択的且つ迅速に放出されることを意味する。

【図1】

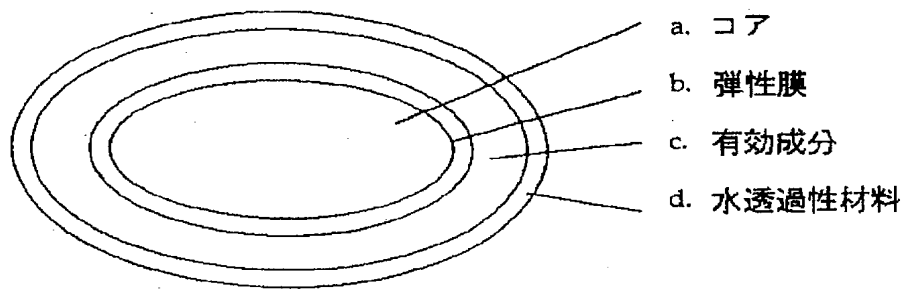


図 1

【図2】

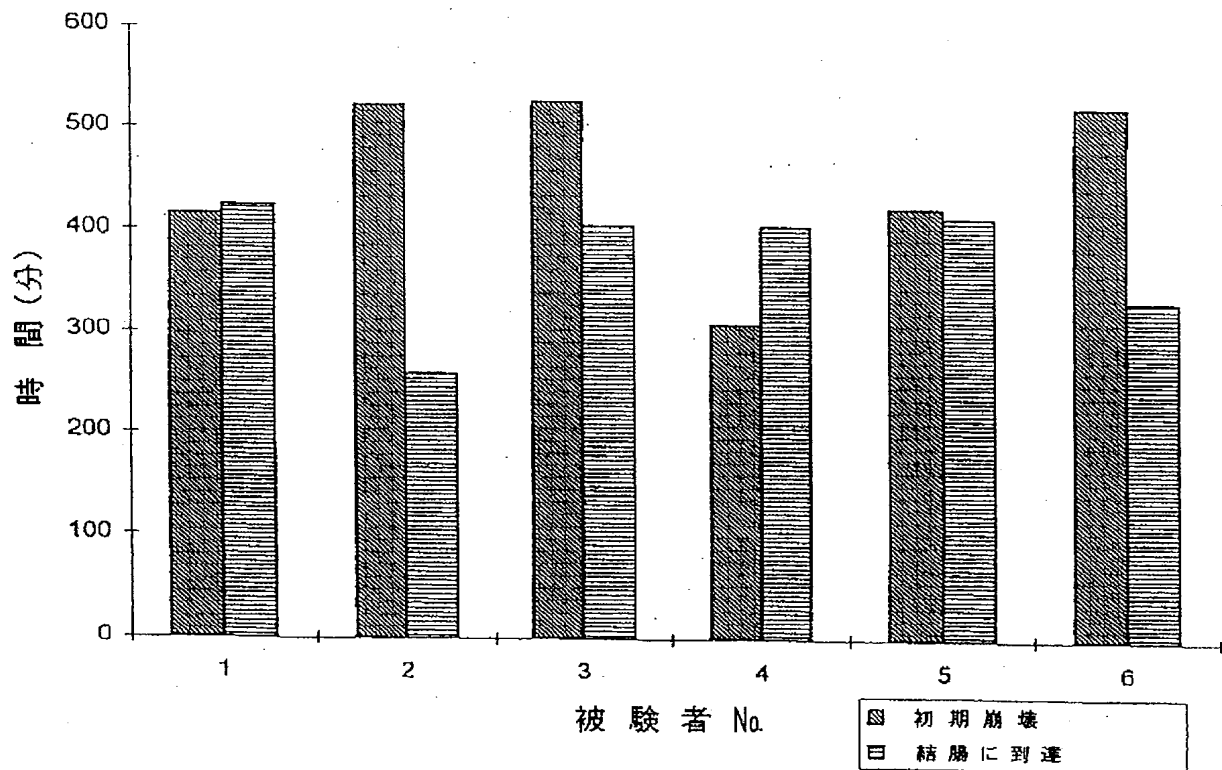


図 2

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 95/01079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/50 A61K9/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,92 17165 (CSL LTD ET AL) 15 October 1992 see page 12 - page 15; example 2 see page 23 - page 24; example 2 see figure 6 ---	1,2,4-6, 8,11
A	DE,A,36 29 994 (WEISSENBACHER E.-R.) 17 March 1988 see column 5, line 55 - column 6, line 19 see figure 18 ---	1-11
A	US,A,5 260 069 (CHIH-MING CHEN) 9 November 1993 see column 3 - column 4; example 1 --- -/--	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 November 1995		17. 11. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5118 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int ional Application No
 PCT/FR 95/01079

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 210 540 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD) 4 February 1987 see column 1, line 4 - line 14 see column 2, line 17 - line 27 see column 18; example 10 ---	1-11
A	EP,A,0 366 621 (ISTITUTO DE ANGELI SPA) 2 May 1990 see claim 1 ---	1-11
A	WO,A,91 14426 (ALZA CORPORATION) 3 October 1991 see page 23 - page 24; example 6 ---	7
A	CHEM. & PHARM. BULL., vol. 42, February 1994 TOKYO, pages 359-363, XP 000441942 UEDA S. ET AL 'DEVELOPMENT OF A NOVEL DRUG RELEASE SYSTEM, TIME-CONTROLLED EXPLOSION SYSTEM (TES). II. DESIGN OF MULTIPARTICULATE TES AND IN VITRO DRUG RELEASE PROPERTIES' see page 359, column 2, paragraph 3 - page 360, column 1, line 1 ---	1-11
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9302 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 93-012137 & JP,A,04 338 323 (TANABE SEIYAKU CO) , 25 November 1992 see abstract ---	1-11
A	& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17 no. 185 (C-1047) ,12 April 1993 & JP,A,04 338323 (TANABE SEIYAKU CO LTD) 25 November 1992, see abstract -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/01079

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9217165	15-10-92	AU-B- 652235 EP-A- 0576522 JP-T- 6507155	18-08-94 05-01-94 11-08-94
DE-A-3629994	17-03-88	NONE	
US-A-5260069	09-11-93	AU-B- 5549294 CA-A- 2149152 EP-A- 0670718 WO-A- 9412160	22-06-94 09-06-94 13-09-95 09-06-94
EP-A-210540	04-02-87	AU-B- 592581 AU-B- 5979186 CA-A- 1282698 DE-A- 3682135 IE-B- 59236 JP-B- 7072130 JP-A- 62030709 JP-A- 7196477 US-A- 4871549	18-01-90 22-01-87 09-04-91 28-11-91 26-01-94 02-08-95 09-02-87 01-08-95 03-10-89
EP-A-366621	02-05-90	AU-B- 641128 AU-B- 4425789 WO-A- 9004386 JP-T- 4501411 US-A- 5171580	16-09-93 14-05-90 03-05-90 12-03-92 15-12-92
WO-A-9114426	03-10-91	US-A- 5178866 AU-B- 7581391 DE-D- 69101314 DE-T- 69101314 EP-A- 0521074 ES-T- 2062779 IE-B- 62393	12-01-93 21-10-91 07-04-94 09-06-94 07-01-93 16-12-94 25-01-95

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG),
AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, C
H, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB
, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, M
K, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO
, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM,
TT, UA, UG, US, UZ, VN